

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 146.295

N° 1.579.544

Classification internationale :

C 07 d



Nouveaux dérivés d'oxadiazole et leur procédé de préparation.

Société dite : GLAXO LABORATORIES LIMITED résidant en Grande-Bretagne.

Demandé le 29 mars 1968, à 15^h 4^m, à Paris.

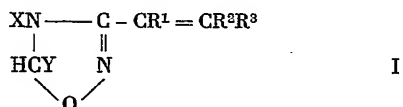
Délivré par arrêté du 21 juillet 1969.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 35 du 29 août 1969.)

(Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 31 mars 1967, sous le n° 14.961/1967, au nom de la demanderesse.)

La présente invention est relative à la préparation de nouveaux dérivés d'oxadiazole utilisables pour lutter contre certains parasites.

Les nouveaux composés selon l'invention répondent à la formule :



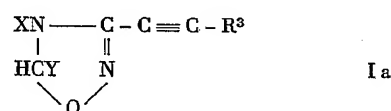
dans laquelle R¹ et R², qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur (de C₁ à C₅) ou un atome d'halogène ou forment ensemble une liaison carbone-carbone; R³ est un groupe aryle, un groupe oxadiazolyle ou oxadiazolinyle ou thiényle, chacun de ces groupes pouvant être substitué; X et Y sont tous deux des atomes d'hydrogène ou forment ensemble une liaison carbone-azote.

Dans la formule ci-dessus, R¹ et R² représentent de préférence l'hydrogène. A titre d'exemple, R¹ et R² peuvent également représenter des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, ou des atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

R³ peut, par exemple, être un groupe phényle, (2- ou 3-) thiényle, oxadiazolyle, oxadiazolinyle, les substituants avantageux comprenant un ou plusieurs atomes d'halogène (fluor, chlore, brome ou iode), ou groupes azido, cyano, alcoyle, alcoxy, trifluorométhyle, alcoylthio ou alcoylsulfinyle.

Les composés dans lesquels R¹ et R² forment ensemble une liaison carbone-carbone (c'est-à-dire dans lesquels la liaison résultante entre les atomes de carbone adjacents est une triple liaison au lieu d'une double liaison) sont également une classe préférée de composés selon l'invention. Ces composés répondent à la formule :

9 210329 7

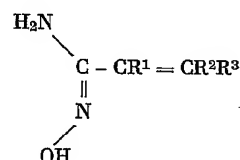


Dans certains cas, les composés sont également des intermédiaires intéressants pour la préparation d'autres composés utiles.

Les composés particulièrement intéressants selon l'invention sont :

- le 3-styryl-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-(p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 4,5-dihydro-3-(p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 1,2-bis-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-éthylène;
 - le 3-(p-cyanostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-(p-bromostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 4,5-dihydro-3-(p-bromostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-(p-fluorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 4,5-dihydro-3-(p-fluorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-(p-azidostyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-(p-méthylsulfinylstyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-(p-trifluorométhylstyryl)-1,2,4-oxadiazole;
 - le 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole; et
 - le 3-(p-chlorophényléthynyl)-1,2,4-oxadiazole;
- le deuxième composé cité ci-dessus étant tout particulièrement intéressant.

D'une façon générale, on peut préparer les nouveaux composés selon l'invention en faisant réagir une amidoxime de formule :



avec un réactif de formylation, ou avec du formaldéhyde ou avec un composé engendrant du formaldéhyde.

La réaction avec un réactif de formylation donne un composé de formule I dans laquelle X et Y forment ensemble une liaison carbone-carbone, tandis que l'on utilise du formaldéhyde (ou un composé engendrant du formaldéhyde) X et Y, dans le composé résultant, sont tous deux l'hydrogène.

La réaction des composés de formule II avec un agent de formylation repose, d'une façon générale, sur la synthèse d'acylation classique de Tiemann et peut être effectuée par des modes opératoires utilisés de façon générale dans ces acylations.

C'est ainsi, par exemple, que les réactifs de formylation appropriés comprennent des orthoformiates d'alcoyle (par exemple l'orthoformiate de triéthyle, l'orthoformiate de tripropyle, etc.), des formiates d'alcoyle (par exemple le formiate d'éthyle), l'acide formique, le formamide, le réactif de Wilsmeier-Haack (nom donné au complexe formé entre le diméthyl formamide et l'oxychlorure de phosphore), des anhydrides mixtes d'acide formique (par exemple l'anhydride mixte formé par les acides acétique et formique), des halogénures de formyle (par exemple, le fluorure de formyle). Dans certains cas, la réaction avec le réactif de formylation peut être effectuée avantageusement en présence d'un catalyseur acide, par exemple en présence d'un acide minéral tel que l'acide sulfurique, ou d'un acide de Lewis tel que le trifluorure de bore, le chlorure stannique ou le chlorure d'aluminium; le catalyseur acide sert à augmenter la vitesse de la réaction et/ou à réduire la formation de sous-produits. On peut effectuer la réaction en présence d'un solvant inerte, par exemple de toluène, de xylène ou de dioxane, bien que dans bien des cas, par exemple avec les orthoformiates d'alcoyle, l'agent de formylation puisse servir de solvant. D'une façon générale, on effectue la réaction à une température comprise entre 60 et 200 °C, bien qu'il soit préférable d'utiliser les halogénures de formyle à une température plus basse, par exemple de l'ordre de — 78 °C. Les halogénures de formyle sont particulièrement intéressants pour la préparation de composés acétyléniques répondant à la formule Ia ci-dessus.

Il est préférable d'effectuer la réaction des composés de formule II en présence d'un solvant, par exemple d'eau, ou d'un alcool inférieur, de dioxane, etc., de préférence à une température comprise entre 50 et 150 °C. On peut, à la place de formaldéhyde, utiliser une substance engendrant du formaldéhyde, par exemple un polymère de formaldéhyde tel que le paraformaldéhyde, etc., par exemple.

Les composés de formule I dans lesquels X et Y sont chacun de l'hydrogène peuvent être transformés en composés dans lesquels X et Y forment ensemble une liaison azote-carbone, par oxydation,

par exemple en utilisant du bioxyde de manganèse, du permanganate de potassium ou de sodium, du nitrite de sodium, du chlorure ferrique, du charbon palladié et de l'air, du chloranile ou des quinones apparentées, etc. Cette réaction est effectuée de façon appropriée dans un solvant dont la nature dépend de l'agent d'oxydation utilisé. Comme exemples de solvants appropriés on peut citer le méthanol, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

La température à laquelle on effectue l'oxydation dépend également de l'agent d'oxydation utilisé, mais, d'une façon générale, est comprise entre 0 et 100 °C.

On se rendra compte que, pour les composés de formule I portant certains substituants dans le groupe R³, il peut être préférable de préparer d'abord un composé de formule I ayant un substituant différent, par un mode opératoire tel qu'exposé ci-dessus, lequel substituant est ensuite converti en le substituant désiré. C'est ainsi, par exemple, que si on désire que R³ soit un groupe aminophényle ou cyanophényle, il convient de préparer d'abord un composé dans lequel R³ est un groupe nitrophényle, le groupe nitro étant ensuite réduit en un groupe amino, ce dernier pouvant ensuite, si on le désire, être transformé en, par exemple, un groupe cyano ou un atome d'halogène, par exemple par une réaction de Sandmeyer. En outre, les composés portant des groupes alcoylsulfinyle et alcoylsulfonyl sur le groupe R³ peuvent avantageusement être préparés à partir des composés alcoylthio correspondants, par oxydation, par exemple à l'aide de peroxyde d'hydrogène aqueux; lorsqu'on désire obtenir un groupe alcoylsulfinyle, on utilise, d'une façon générale, environ un équivalent d'agent oxydant.

Il faut remarquer que le fait d'effectuer des transformations sur les substituants du groupe R³, par exemple une oxydation, peut, avec les composés de la série oxadiazolinyne, avoir pour résultat l'oxydation du noyau oxadiazoline en un noyau oxadiazole.

Il est bien évident que les composés de formule I (sauf lorsque R¹ et R² forment ensemble une liaison carbone-carbone) existent sous les formes cis- et trans, qui entrent toutes deux dans le cadre de l'invention. D'une façon générale, l'amidoxime utilisée comme substance de départ aura la configuration trans, d'où il découle que l'oxadiazole résultant sera habituellement recueilli sous forme trans, à partir de laquelle la forme cis peut être obtenue par photo-isomérisation, par exemple en solution dans l'éthanol. Toutefois, les formes trans sont préférables.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention :

Exemple 1. — 3-(β-trans-styryl)-1,2,4-oxadiazole.

On chauffe 6,5 g de cinnamamidoxime (H. Wolff,

Ber., 1886, 19, 1507) au reflux dans 60 ml d'orthoformiate de triéthyle contenant deux gouttes d'éthérate de trifluorure de bore. La chromatographie en couche mince montre que la réaction est terminée au bout d'une heure, et on évapore le mélange réactionnel à sec, sous vide. On dissout le résidu dans 100 ml de chloroforme, et on le lave successivement avec 100 ml d'acide chlorhydrique 2N, 100 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et 100 ml d'eau. On évapore la solution chloroformique à sec, sous vide, on obtient ainsi des cristaux jaunes qu'on recrystallise dans le méthanol aqueux, ce qui fournit 5,82 g (84 %) de cristaux en aiguilles de 3-(β -trans-styryl)-1,2,4-oxadiazole, p. f. 82°, λ max. (EtOH) 275 nm, ϵ 23 200, τ (CDCl₃) 1,33 (1H), 2,56 (multiplet aromatique), 2,24 (doublet, J = 16 c./sec.), 2,88 (doublet, J = 16 c./sec.).

Analyse : C₁₀H₈N₂O.

Calculé (%) :

C : 69,75; H : 4,7; N : 16,3.

Trouvé (%) :

C : 69,9; H : 4,7; N : 15,9.

Exemple 2. — a. p-Chlorocinnamamidoxime.

On dissout 13,0 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 100 ml de méthanol sec et on neutralise, en présence de phénolphaléine, à l'aide d'une solution de 6 g de sodium dans 60 ml de méthanol. On sépare par filtration le précipité de chlorure de sodium et on chauffe le filtrat au reflux, avec 9,4 g de p-chlorocinnamonitrile, pendant deux heures. La chromatographie en couche mince montre que la réaction est terminée au bout de ce temps. On évapore le mélange réactionnel à sec, sous vide, on cristallise le résidu dans l'éthanol, et on obtient 4,16 g (37 %) de cristaux incolores de p-chlorocinnamamidoxime, p. f. 102-4°, λ max. (EtOH) 273 nm, ϵ 17 500, τ (CDCl₃) 2,68 (aromatique), 3,00 (OH), 5,16 (NH₂), 3,13 (doublet, J = 16 c./sec.), 3,58 (doublet, J = 12 c./sec.). On prépare le p-chlorocinnamonitrile par traitement à l'aide de NH₂OH et déshydratation du p-chlorocinnamaldéhyde (*J. Chem. Soc.*, 1965, 1564). Le p-chlorocinnamaldéhyde est préparé à partir de p-chlorobenzaldéhyde et de CH₃CHO [cf. G. Cigarella, E. Occelli et E. Testa (*J. Med. Chem.*, 1965, 8, 326)].

b. 3-(β -trans-p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole.

On chauffe 4,0 g de p-chlorocinnamamidoxime au reflux, dans 40 ml d'orthoformiate de triéthyle contenant deux gouttes d'éthérate de trifluorure de bore, pendant quinze minutes. Au bout de cinq minutes, la chromatographie en couche mince montre que la réaction est terminée. On évapore le mélange réactionnel sous vide, jusqu'à obtention d'un solide jaune qu'on dissout dans 100 ml de chloroforme et lave successivement avec 100 ml d'acide chlorhydrique 2N, 100 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et 100 ml

d'eau. On évapore la solution chloroformique à sec, sous vide, on recrystallise le résidu cristallin jaune dans le méthanol, et on obtient sous forme de plaquettes cristallines jaunes, 3,33 g (79 %) de 3-(β -trans-p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole, p. f. 134°, λ max. 220-221, 280 nm, ϵ 14 600, 30 500, τ (CDCl₃) 1,32 (1H), 2,58 (singulet aromatique), 2,30 (doublet, J = 16 c./sec.), 2,92 (doublet, J = 16 c./sec.).

Analyse : C₁₀H₇ClN₂O.

Calculé (%) :

C : 58,1; H : 3,4; N : 13,6; Cl : 17,2.

Trouvé (%) :

C : 57,9; H : 3,8; N : 13,3; Cl : 17,3.

Exemple 3. — Trans-1,2-bis-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-éthylène.

On chauffe 1,44 g de fumaramidoxime (L. McMaster et F. B. Langreck, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1918, 40, 970) pendant 1,25 heure, à 100-120°, dans de l'orthoformiate d'éthyle (17 ml) contenant du trifluorure de bore (0,05 ml). On abandonne la suspension à température ambiante pendant quatre heures, puis on la filtre. On lave le résidu à l'aide de pétrole léger (éb. 60-80°), ce qui laisse le bis-oxadiazole (1,39 g, 85 %), p. f. 230° (sublimation partielle). Par recrystallisation d'un échantillon dans l'acétone aqueuse on obtient le produit désiré, p. f. 230° (se sublime), λ max. (EtOH) 234, 240 nm, (ϵ 23 600, 23 550).

Analyse : C₆H₄N₄O₂.

Calculé (%) :

C : 43,9; H : 2,5; N : 34,1.

Trouvé (%) :

C : 44,3; H : 2,8; N : 34,0.

Exemple 4. — a. β -Méthyl-p-chlorocinnamonitrile

On chauffe ensemble, au reflux, avec séparation de l'eau, pendant quatre-vingt dix heures, 31 g de p-chloroacétophénone, 25 g d'acide cyanoacétique, 5 g d'acétate d'ammonium, 5 ml d'acide acétique cristallisable et 60 ml de benzène, et, au bout de ce temps, on recueille environ 9 ml d'eau. On élimine le benzène, on distille le résidu, on obtient ainsi une fraction éb. 115-125°/1 mm qu'on dissout dans 100 ml de chloroforme, et lave avec 50 ml de solution saturée de carbonate acide de sodium et 50 ml d'eau, et qu'on sèche sur sulfate de sodium. On évapore l'extrait jusqu'à obtention d'une huile visqueuse, sous pression réduite, on distille l'huile résiduelle sous haut vide et on obtient 17,5 g (49 %) de β -méthyl-p-chlorocinnamonitrile, éb. 106-113°/0,5 mm, λ max. (EtOH) 271 nm, (ϵ 19 350).

Analyse : C₁₀H₈ClN.

Calculé (%) :

C : 67,6; H : 4,5; Cl : 20,0; N : 7,9.

Trouvé (%) :

C : 67,8; H : 4,7; Cl : 19,7; N : 8,1.

b. β -Méthyl-p-chlorocinnamamidoxime.

On traite 17,0 g de β -méthyl-p-chlorocinnamo-

nitrile, dans 100 ml de méthanol sec, par la solution méthanolique d'hydroxylamine (120 ml) préparée en neutralisant une solution méthanolique de chlorhydrate d'hydroxylamine (14,0 g) à l'aide de méthylate de sodium, et on chauffe le mélange au reflux pendant environ douze heures. On évapore le mélange réactionnel jusqu'à obtention d'une huile, sous pression réduite, on dissout le résidu dans 200 ml de chloroforme, et on l'extrait par 500 ml d'acide chlorhydrique 2N. Puis on neutralise la solution acide par une solution de carbonate acide de sodium, et on extrait la substance insoluble par le chloroforme (200 ml). On sèche l'extrait sur sulfate de sodium, on l'évapore sous vide jusqu'à obtention d'un solide cristallin vert pâle, ce qui fournit 8,6 g (43 %) de β -méthyl-p-chlorocinnamamidoxime brute. Lorsqu'on continue à extraire la solution aqueuse par encore 200 ml de chloroforme, on obtient une seconde récolte de produit : 4,64 g (23 %). Par recristallisation dans le méthanol aqueux, on obtient des cristaux vert pâle de β -méthyl-p-chlorocinnamamidoxime, p. f. 134-136°, λ max. (EtOH) 254 nm (ϵ 14 240).

Analyse : $C_{10}H_{11}ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 57,0; H : 5,2; Cl : 16,8; N : 13,3.

Trouvé (%) :

C : 57,0; H : 5,3; Cl : 16,7; N : 13,1.

c. 3-(β -méthyl-p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole.

On chauffe 4,64 g de β -méthyl-p-chlorocinnamidoxime au reflux, avec 50 ml d'orthoformiate d'éthyle et deux gouttes d'éthérate de trifluorure de bore, pendant quarante-cinq minutes. On élimine l'orthoformiate d'éthyle sous pression réduite, on dissout l'huile brune résiduelle dans 100 ml de chloroforme, et on la lave successivement à l'aide de 20 ml d'acide chlorhydrique 2N, 20 ml de solution saturée de carbonate acide de sodium et 20 ml d'eau. On évapore la solution chloroformique jusqu'à obtention d'une huile brune (environ 4,6 g) qu'on chromatographie sur gel de silice. Par élution avec du benzène, on obtient 2,90 g (60 %) de 3-(β -méthyl-p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole, p. f. 56-57°, λ max. (EtOH) 273 nm (ϵ 20 760).

Analyse : $C_{11}H_9ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 59,85; H : 4,1; Cl : 16,1; N : 12,7.

Trouvé (%) :

C : 59,95; H : 4,2; Cl : 15,9; N : 12,7.

Exemple 5. — a. β -(Thién-2-yl)acrylamide.

On dissout 22,7 g d'acrylate de méthyl- β -(thién-2-yle) dans 50 ml d'éthanol sec, et on répartit également dans quatre tubes de Carius. On ajoute 100 ml de solution d'ammoniacque (densité 0,880) dans chaque tube qu'on scelle et chauffe à 115-120° pendant vingt-deux heures. Par élimination du solvant sous pression réduite et recristallisation dans le méthanol aqueux on obtient 4,43 g (21 %)

de β -(thién-2-yl)acrylamide, p. f. 153°, λ max. (EtOH) 304-306 nm, (ϵ 18 850).

Analyse : C_7H_7NOS .

Calculé (%) :

C : 54,9; H : 4,6; N : 9,15; S : 20,9.

Trouvé (%) :

C : 54,4; H : 4,6; N : 9,3; S : 20,4.

b. β -(Thién-2-yl)acrylonitrile.

On mélange 5,2 g de β -(thién-2-yl)acrylamide avec 12,9 g de métabisulfite de sodium et on chauffe, avec 12,4 ml de chlorure de phosphoryle, sur bain de vapeur. Au bout d'une heure, on ajoute encore 10 ml de chlorure de phosphoryle et on continue à chauffer le mélange pendant 3,5 heures. On refroidit le mélange sur un bain de glace et on ajoute de l'eau glacée avec précaution. On extrait le mélange par le chloroforme, on lave la couche chloroformique à l'aide d'une solution saturée de carbonate acide de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, et on l'évapore sous vide jusqu'à obtention d'une huile brune. Par distillation, on obtient 1,50 g (33 %) de β -(thién-2-yl)acrylonitrile, ϵ_b 82-86°/0,5 mm, λ max. (EtOH) 306 nm, (ϵ 18 600).

c. β -(Thién-2-yl)acrylamidoxime.

On dissout 2,78 g de β -(thién-2-yl)acrylonitrile dans 60 ml de méthanol sec, et on traite par une solution d'hydroxylamine dans du méthanol (60 ml) préparée en dissolvant du chlorhydrate d'hydroxylamine (6 g) dans du méthanol (60 ml) et en neutralisant à l'aide d'une solution méthanolique de méthylate de sodium. On chauffe la solution au reflux pendant 6 heures, puis on la laisse refroidir pendant une nuit. Par évaporation sous vide, on obtient une huile brune qu'on dissout dans du chloroforme et lave à l'eau (10 ml). On évapore la solution chloroformique à sec, et il reste l'amidoxime brute, 2,76 g (80 %). Par recristallisation dans le méthanol aqueux, on obtient la β -(thién-2-yl)acrylamidoxime, p. f. 92°, λ max. (EtOH) 306 nm, (ϵ 20 070).

Analyse : $C_7H_8N_2OS$.

Calculé (%) :

C : 50,0; H : 4,8; N : 16,7; S : 19,05.

Trouvé (%) :

C : 49,7; H : 4,7; N : 16,8; S : 18,7.

d. trans-1-(Thién-2-yl)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-éthylène.

On chauffe 2,20 g de β -(thién-2-yl)acrylamidoxime au reflux dans de l'orthoformiate d'éthyle (30 ml) contenant une goutte d'éthérate de trifluorure de bore. Au bout d'une heure, on élimine l'orthoformiate d'éthyle sous pression réduite, on dissout le résidu dans 20 ml de chloroforme, et on le lave successivement à l'aide de 20 ml d'acide chlorhydrique 2N, de 20 ml de solution saturée de carbonate acide de sodium et de 20 ml d'eau. Par évaporation à sec de la solution chloroformique et chromatographie dans du benzène sur gel de silice, on obtient 1,57 g (67 %) de trans-1-(thién-2-yl)-2-(1,2,4-oxa-

diazol - 3 - yl) - éthylène, p.f. 78°, λ max. (EtOH) 306 nm, (ϵ 21 700).

Analyse : $C_8H_6N_2OS$.

Calculé (%) :

C : 53,9; H : 3,4; N : 15,7; S : 18,0.

Trouvé (%) :

C : 52,9; H : 3,7; N : 15,3; S : 17,2.

Exemple 6. — a. p-Nitrocinnamamidoxime.

On ajoute 8,12 g de p-nitrocinnamonitrile, à 30-35°, à une solution (320 ml) méthanolique anhydre d'hydroxylamine préparée en neutralisant du chlorhydrate d'hydroxylamine (13,00 g) par du méthylate de sodium méthanolique. On chauffe la solution au reflux pendant 2,5 heures, et on l'abandonne pendant une nuit. On chasse le solvant, on lave à l'eau, et on obtient l'amidoxime brute (7,07 g, 74 %), p.f. 184-185° (décomp.). Par recristallisation d'un échantillon dans l'éthanol on obtient la p-nitrocinnamamidoxime sous forme d'aiguilles jaunes, p.f. 184-186°, λ max. (EtOH) 235,5, 265, 344 nm, (ϵ 10 020; 10 000, 14 800).

Analyse : $C_9H_9N_3O_3$.

Calculé (%) :

C : 52,2; H : 4,4; N : 20,3.

Trouvé (%) :

C : 51,7; H : 4,7; N : 20,0.

b. 3 - trans - p - Nitrostyryl - 1,2,4 - oxadiazole.

On met 1,00 g de p-nitrocinnamamidoxime en suspension dans 5 ml d'orthoformiate d'éthyle. On ajoute 1 goutte d'éthérate de trifluorure de bore, et on chauffe lentement le mélange jusqu'au point d'ébullition, sur un bain d'huile. L'amidoxime se dissout, puis, au bout d'environ 2 minutes, des aiguilles jaunes apparaissent. On chauffe le mélange au reflux pendant encore 5 minutes, on le refroidit, et on élimine l'orthoformiate d'éthyle sous pression réduite. On lave le solide résiduel au pétrole léger (éb. 40-60°), et il reste 0,98 g (93 %) d'oxadiazole brut, p.f. 211-214°. Par recristallisation dans le méthanol on obtient le 3-trans-p-nitrostyryl-1,2,4-oxadiazole sous forme d'aiguilles jaunes, p.f. 225-226°, λ max. (EtOH) 308 nm, (ϵ 21 000).

Analyse : $C_{10}H_7N_3O_3$.

Calculé (%) :

C : 55,3; H : 3,25; N : 19,35.

Trouvé (%) :

C : 55,3; H : 3,5; N : 19,4.

Exemple 7. — 3 - trans - p - Aminostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On réduit 2,17 g de 3-p-nitrostyryl-1,2,4-oxadiazole, dans 220 ml d'acétone, à l'aide d'une solution acide de chlorure chromeux (N, 75 ml). On chasse l'acétone au bout d'environ 5 minutes, puis on élimine un peu d'eau (environ 35 ml) sous pression réduite, et on réfrigère la suspension pendant une nuit. Par filtration, on obtient des cristaux gris du chlorhydrate d'amine qu'on presse sur le filtre jusqu'à ce qu'ils soient aussi secs que possible,

puis qu'on dissout dans 60 ml d'eau. On sépare par filtration une impureté rouge, et on neutralise le filtrat à pH 6 à 7 (carbonate acide de sodium solide). On extrait la suspension plusieurs fois à l'aide de chloroforme (volume total 75 ml), puis on lave l'extrait chloroformique à l'eau et on le sèche ($MgSO_4$). Par évaporation du chloroforme, il reste 1,40 g (75 %) de 3-trans-p-aminostyryl-1,2,4-oxadiazole, sous forme d'aiguilles jaune pâle, p.f. 139,5-140,5°, λ max. ($CHBr_3$) 3 390, 3 485 (NH_2), 975 ($CH = CH$, trans), 820 cm^{-1} (aromatique), τ ($CDCl_3$) 6,13 (NH_2); 3,38, 2,65 (aromatique); 2,38, 3,15 ($CH = CH$); 1,44 (CH). Le picrate a un p.f. de 175° (décomp.) dans l'éthanol.

Analyse : $C_{16}H_{12}N_6O_8$.

Calculé (%) :

C : 46,2; H : 2,9; N : 20,2.

Trouvé (%) :

C : 46,3; H : 3,1; N : 19,9.

Exemple 8. — 3 - (cis - p - Chlorostyryl) - 1,2,4-oxadiazole.

On dissout 3,0 g de 3-(β -trans-p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole dans 1 500 ml d'alcool absolu, et on irradie à température ambiante pendant 23 heures, sous azote, en utilisant un tube à arc à vapeur de mercure à pression moyenne contenu dans une gaine de verre refroidie à l'eau plongée dans la solution. Les spectres ultraviolets d'aliqotes de dilution appropriée montrent que λ max. 280 nm ($E_1^{1\%}$ 1 540) passe à λ max. 277 nm ($E_1^{1\%}$ 1 140). On concentre ensuite la solution irradiée à petit volume (environ 80 ml) et on l'abandonne à 0° pendant une heure au bout de laquelle on recueille des cristaux blancs (0,83 g), p.f. 133°, de l'isomère trans. Par concentration des liqueurs-mères à environ 20 ml on obtient une seconde récolte de la substance de départ (0,14 g). On évapore les liqueurs-mères à sec, obtenant ainsi l'isomère cis brut (2,2 g, solvaté) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 36°.

On répète l'essai d'irradiation et on obtient un autre échantillon de l'isomère cis brut (2,2 g), p.f. 38°. On réunit les produits, on les dissout dans de l'éther de pétrole (200 ml, éb. 40-60°), on sépare la solution incolore, par décantation, d'une petite quantité de gomme jaune et on la concentre jusqu'à ce que la cristallisation débute. On refroidit à 0° et on obtient 2,9 g du composé nommé dans le titre, p.f. 46°, λ max. (EtOH) 276 nm (ϵ 17 300); on ne décèle pas trace de l'isomère trans dans les spectres infrarouge ou de résonance magnétique protonique. (protons cis, τ ($CDCl_3$) 3,98 et 4,49 ($J = 13$). Par concentration, on obtient une seconde récolte (0,5 g), p.f. 45°, λ max. (EtOH) 275 nm (ϵ 16 000) à partir des liqueurs-mères. L'échantillon recristallisé présente les caractéristiques analytiques suivantes.

Analyse : $C_{10}H_7ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 58,1; H : 3,4; Cl : 17,2; N : 13,6.

Trouvé (%) :

C : 58,4; H : 3,45; Cl : 17,1; N : 13,6.

Exemple 9. — 3 - (cis - Styryl) - 1,2,4 - oxadiazole.

On irradie 0,75 g de 3-(trans-styryl)-1,2,4 - oxadiazole, dans 750 ml d'éthanol absolu, à température ambiante, sous azote, pendant 31 heures au total, en utilisant un tube à arc à vapeur de mercure, à pression moyenne, contenu dans une gaine de verre refroidie à l'eau, plongée dans la solution. Les spectres ultraviolets d'aliqotes à une dilution appropriée indiquent une réduction de l'intensité de l'absorption à environ 274 nm, pendant la période d'irradiation. On évapore la solution incolore à petit volume et l'isomère trans (0,11 g), p.f. 84°, λ max. (EtOH) 274 nm (ϵ 26 200) se sépare. On évapore les liqueurs-mères à sec, obtenant ainsi un solide et une huile. On sépare l'huile et on la sèche soigneusement, ce qui donne le 3-(cis-styryl)-1,2,4-oxadiazole souillé par environ 25 %, en poids, de l'isomère trans, λ max. (EtOH) 272-273 nm (ϵ 14 300), RMP montre des protons cis à 2,92 et 3,50 (J = 12,5) et confirme la présence de l'isomère trans.

Exemple 10. — 3 - trans - p - Chlorostyryl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole.

On dissout partiellement 4,00 g de p-chlorocinnamamidoxime dans 320 ml d'eau bouillante, et on ajoute 12 ml de formaldéhyde aqueux à 37 %. On chauffe le mélange au reflux pendant 30 minutes, et on le laisse refroidir pendant une nuit. Il se sépare un solide qu'on lave à l'eau, et il reste l'oxadiazoline brute, 3,68 g (87 %), p.f. 168° (décomp.). On recristallise 3,5 g dans 50 ml d'éthanol, et on obtient 3,18 g (75 %) de 3 - (trans - p - chlorostyryl) - 4,5-dihydro - 1,2,4 - oxadiazole, p.f. 176-178° (décomp.), λ max. (EtOH) 274 nm (ϵ 22 000), τ (Me₂SO) 4,69 (CH₂); 2,97 (NH); 3,17, 2,81 (doublet, J = 17; CH = CH); 2,32, 2,55 (aromatique).

Analyse : $C_{10}H_9ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 57,6; H : 4,3; N : 13,4; Cl : 17,0.

Trouvé (%) :

C : 57,55; H : 4,4; N : 13,0; Cl : 16,7.

Exemple 11. — Déshydrogénation du 3 - (trans - p - chlorostyryl) - 4,5 - dihydro - 1,2,4 - oxadiazole.

On agite 50 mg de 3-(trans-p-chlorostyryl)-4,5-dihydro - 1,2,4 - oxadiazole, dans 5 ml de chloroforme, en présence de 500 mg de bioxyde de manganèse actif, pendant 2 heures. La déshydrogénation est incomplète, comme on peut s'en rendre compte d'après la chromatographie en couche mince. On ajoute encore 1,5 g de bioxyde de manganèse et 5 ml de chloroforme, et on continue à agiter pendant 24 heures. Par filtration, et évaporation du filtrat, on obtient 50 mg de 3-(trans-p-chloro-

styryl) - 1,2,4 - oxadiazole, p.f. 127-34°, identifié par comparaison de son spectre infrarouge et de sa mobilité à la chromatographie en couche mince à celui d'un échantillon d'origine certaine (p.f. 133-134 °C).

Des essais à petite échelle montrent que l'oxadiazole ci-dessus est déshydrogéné de façon similaire à température ambiante, à l'aide des réactifs suivants :

Permanganate de potassium dans acide acétique/ H_2SO_4 2N;

Chlorure ferrique dans l'éthanol;

Charbon palladié/éthanol en présence d'air; et Nitrite de sodium dans acide acétique/ N_2SO_4 2N.

On effectue les exemples 12 à 19 suivants comme l'exemple 2b; dans chaque cas on poursuit le chauffage au reflux jusqu'à ce que la chromatographie en couche mince indique que la réaction a été menée à bonne fin.

Exemple 12. — 3 - trans - m - Chlorostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

Rendement 66 %, p.f. 102-103°, λ max. (EtOH) 223-224, 273 nm, ϵ 18 040, 24 300.

Analyse : $C_{10}H_7ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 58,1; H : 3,4; N : 13,6; Cl : 17,2.

Trouvé (%) :

C : 58,05; H : 3,8; N : 13,5; Cl : 17,3.

Exemple 13. — 3 - trans - o - Chlorostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

Rendement 43 %, p.f. 59-61°, λ max. (EtOH) 224, 275 nm, ϵ 15 900, 25 300.

Analyse : $C_{10}H_7ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 58,1; H : 3,4; N : 13,6; Cl : 17,2.

Trouvé (%) :

C : 58,2; H : 3,4; N : 13,6; Cl : 17,4.

Exemple 14. — 3 - trans - p - Fluorostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

Rendement 79 %, p.f. 97-99°, λ max. (EtOH) 272 nm, ϵ 23 760.

Analyse : $C_{10}H_7FN_2O$.

Calculé (%) :

C : 63,15; H : 3,7; N : 14,75; F : 10,0.

Trouvé (%) :

C : 63,5; H : 3,8; N : 14,95; F : 9,6.

Exemple 15. — 3 - trans - p - Méthylstyryl - 1,2,4-oxadiazole.

Rendement 59 %, p.f. 95-96°, λ max. (EtOH) 284 nm, ϵ 28 400.

Analyse : $C_{11}H_{10}N_2O$.

Calculé (%) :

C : 71,0; H : 5,4; N : 15,0.

Trouvé (%) :

C : 70,0; H : 5,4; N : 14,9.

Exemple 16. — 3 - trans - p - Méthoxystyryl - 1,2,4-oxadiazole.

Rendement 78 %, p.f. 85-86°, λ max. (EtOH) 225, 294 nm, ϵ 13 200, 24 400.

Analyse : $C_{11}H_{10}N_2O_3$.

Calculé (%) :

C : 65,3; H : 5,0; N : 13,9.

Trouvé (%) :

C : 65,0; H : 5,05; N : 13,6.

Exemple 17. — 3 - p - Chloro - α - méthylstyryl-1,2,4-oxadiazole.

Rendement 67 %, p.f. 61-62°, λ max. (EtOH) 272 nm, ϵ 26 000.

Analyse : $C_{11}H_9ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 59,85; H : 4,1; N : 12,7; Cl : 16,05.

Trouvé (%) :

C : 59,8; H : 4,2; N : 12,1; Cl : 16,0.

Exemple 18. — 3 - trans - p - Méthylthiostyryl-1,2,4-oxadiazole.

Rendement 39 %, p.f. 116°, λ max. (EtOH) 236-237, 322 nm, ϵ 11 200, 24 800.

Analyse : $C_{11}H_{10}N_2OS$.

Calculé (%) :

C : 60,5; H : 4,6; N : 12,8.

Trouvé (%) :

C : 60,5; H : 4,8; N : 12,5.

Exemple 19. — 3 - trans - p - Trifluorométhylstyryl-1,2,4-oxadiazole.

Rendement 67 %, p.f. 122-123° (méthanol aqueux), λ max. (EtOH) 273 nm, ϵ 30 000.

Analyse : $C_{11}H_7F_3N_2O$.

Calculé (%) :

C : 55,0; H : 2,9; F : 23,75; N : 11,7.

Trouvé (%) :

C : 54,9; H : 3,1; F : 24,25; N : 11,8.

Exemple 20. — 3 - trans - p - Nitrostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 1,0 g de 3-trans-styryl-1,2,4-oxadiazole, dans 3,5 ml d'anhydride acétique, en 20 minutes, à une température de -20 à -30° , en agitant, à un mélange d'anhydride acétique (4 ml) et d'acide nitrique fumant (d. 1,5; 2 ml), et on agite le mélange pendant encore 20 minutes, à -20° . On sépare par filtration le solide qui se sépare, on le lave avec un peu d'anhydride acétique froid puis on le dissout dans du chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on la sèche, on l'évapore, et il reste ainsi 100 mg d'un solide que les spectres infrarouges, ainsi que les chromatographies en couche mince et gaz-liquide montrent être le 3-p-nitrostyryl - 1,2,4 - oxadiazole; par recristallisation dans l'éthanol on obtient le dérivé nitro, p.f. et p.f. en mélange 225-226°. On verse le filtrat sur un mélange de glace et d'eau, obtenant ainsi un solide qu'on purifie en lavant une solution chloroformique à l'eau et en évaporant. Les spectres infrarouges et la chromatographie gaz-liquide montrent que le résidu (550 mg) est du 3-p-nitrostyryl-1,2,4-oxadiazole brut.

Exemple 21. — 3 - trans - p - Aminostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On dissout 9,40 g de 3-trans-p-nitrostyryl-1,2,4-oxadiazole dans 865 ml d'acétone chaude. On agite la solution et on ajoute, en 20 minutes, une solution acide de chlorure titanéux (320 ml, 15 % pds/vol). Après un laps de temps d'environ 20 minutes, on sépare l'acétone et un peu d'eau (environ 40 ml) sous pression réduite. On réduit de façon similaire un second lot (9,40 g) du composé nitro. Après réfrigération, on sépare par filtration les chlorhydrates qui se séparent, et on les réunit. On lave le chlorhydrate à l'acide chlorhydrique N glacé (30 ml), on l'essore de façon qu'il soit aussi sec que possible, et on le dissout dans 700 ml d'eau. On ajuste le pH de la solution à 7 (carbonate acide de sodium solide), et on obtient ainsi une suspension qu'on extrait par le chloroforme (1 litre). On filtre la solution chloroformique, on la lave à l'eau, et on la sèche ($CaSO_4$). Par évaporation à sec on obtient 14,10 g (87 %) de 3-trans-p-aminostyryl-1,2,4-oxadiazole brut, p.f. 140-141,5°. Cette substance peut être utilisée ultérieurement. Un échantillon, recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole (éb. 100-120°) présente un p.f. de 141°, λ max. (EtOH) 232, 336 nm, ϵ 10 000, 24 000.

Analyse : $C_{10}H_9N_3O$.

Calculé (%) :

C : 64,2; H : 4,85; N : 22,45.

Trouvé (%) :

C : 64,2; H : 5,1; N : 22,5.

Exemple 22. — 3 - trans - p - Formamidostyryl-1,2,4-oxadiazole.

On chauffe au reflux, pendant 1,5 heure, 5 ml de benzène sec contenant 374 mg de 3-trans-p-aminostyryl - 1,2,4 - oxadiazole et 1 ml d'acide formique à 98-100 %. Une fois refroidie, on filtre la suspension, on lave le solide à l'eau, on le sèche et on obtient 390 mg (91 %) de 3-trans-p-formamidostyryl - 1,2,4 - oxadiazole, p.f. 217-218°, λ max. (EtOH) 303 nm, ϵ 32 600.

Analyse : $C_{11}H_9N_3O_2$.

Calculé (%) :

C : 61,4; H : 4,2; N : 19,5.

Trouvé (%) :

C : 60,9; H : 4,4; N : 19,45.

On effectue les exemples 23 à 25 suivants en suivant le mode opératoire de l'exemple 10.

Exemple 23. — 3 - trans - Styryl - 4,5 - dihydro-1,2,4-oxadiazole.

Rendement 57 %, p.f. 121-122° (éthanol aqueux), λ max. (EtOH) 272 nm, ϵ 17 550.

Analyse : $C_{10}H_{10}N_2O$.

Calculé (%) :

C : 68,9; H : 5,4; N : 16,1.

Trouvé (%) :

C : 68,4; H : 5,4; N : 16,0.

Exemple 24. — 3 - trans - p - Flurostyryl - 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole.

Rendement 84 %, p.f. 137-139° (éthanol aqueux), λ max. (EtOH) 270 nm, ϵ 19 630.

Analyse : $C_{10}H_9FN_2O$.

Calculé (%) :

C : 62,5; H : 4,7; F : 9,9; N : 14,6.

Trouvé (%) :

C : 62,7; H : 4,5; F : 9,8; N : 15,0.

Exemple 25. — 3 - trans - p - Bromostyryl - 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole.

Rendement 80 %, p.f. 178-180° (décomp.) (éthanol), λ max. (EtOH) 280 nm, ϵ 21 500.

Analyse : $C_{10}H_9BrN_2O$.

Calculé (%) :

C : 47,4; H : 3,6; Br : 31,5; N : 11,1.

Trouvé (%) :

C : 47,4; H : 3,6; Br : 31,3; N : 11,1.

Exemple 26. — 3 - trans - p - Chlorostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On dissout 1,043 g de 3-trans-p-chlorostyryl-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole dans 30 ml d'éthanol aqueux, et on ajoute 5 ml d'acide sulfurique 6N. On agite la solution à une température de 0 à 5°, et un solide se sépare. On ajoute goutte à goutte, en agitant, en 11 minutes, 705 mg (10,2 mM) de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau. On agite la suspension à 0-5°, pendant 30 minutes encore (essai amidon-KI toujours positif). On ajoute 5 ml d'eau et on continue à agiter pendant encore 30 minutes (légère réaction amidon-KI). On refroidit le mélange à 0°, on sépare le solide par filtration, on le lave à l'éthanol aqueux à 50 %, glacé, et plusieurs fois à l'eau, et il reste 480 mg (46,5 %) de 3 - trans - p - chlorostyryl - 1,2,4 - oxadiazole, p.f. 137-138°.

Exemple 27. — 3 - trans - p - Azidostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 1,71 g de nitrite de sodium, dans 8 ml d'eau, en 30 minutes, en agitant, à 0°, à 4,0 g de 3 - trans - p - amino - styryl - 1,2,4 - oxadiazole dans 94 ml d'acide acétique cristallisable, et 43 ml d'acide sulfurique 2N. Au bout d'encre une heure, on ajoute de l'urée afin de détruire l'excès d'acide nitreux. On ajoute 1,39 g d'azoture de sodium, dans 11 ml d'eau, en 20 minutes, à 0°, à la solution de sel de diazonium agitée mécaniquement. On continue à agiter pendant encore 1,5 heure, on filtre la solution, on lave le solide à l'eau, on le sèche et on obtient 4,45 g de produit brut, p.f. 121-122°. On extrait ce produit par 100 ml d'acétate d'éthyle, on filtre la solution, on élimine le solvant et on obtient 4,31 g (94,8 %) de 3-trans-p-azidostyryl-1,2,4 - oxadiazole, p.f. 121-122°, λ max. (EtOH) 225, 298 nm, ϵ 14 400, 30 200.

Analyse : $C_{10}H_7N_5O$.

Calculé (%) :

C : 56,3; H : 3,3; N : 32,85.

Trouvé (%) :

C : 56,15; H : 3,5; N : 32,9.

Exemple 28. — 3 - trans - p - Bromostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 2,212 g de nitrite de sodium, dans 3 ml d'eau, en 30 minutes, en agitant, à 0°, à 4,97 g de 3 - trans - p - aminostyryl - 1,2,4 - oxadiazole dans 81 ml d'acide acétique cristallisable et 61 ml d'acide sulfurique 2N. Au bout d'encre 1,7 heure, on ajoute de l'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux. On ajoute la solution froide, en 30 minutes, à une solution agitée de bromure cuivreux (4,36 g, fraîchement purifié par lavage à l'acide bromhydrique 2N) et de bromure de potassium (150 g) dans 210 ml d'eau. On filtre la solution au bout d'encre 1,5 heure, puis on lave soigneusement le solide à l'eau et on l'extrait par le chloroforme (100 ml). On extrait le filtrat aqueux par le chloroforme (500 ml), on réunit les extraits et on les lave à l'aide d'une solution saturée de carbonate acide de sodium, et on les sèche. On évapore la solution chloroformique à sec, sous vide, et on chromatographie le résidu sur gel de silice (500 g). Par élution dans un système acétate d'éthyle (5 %)-benzène, on obtient 4,31 g (65 %) de 3 - trans - p - bromostyryl - 1,2,4 - oxadiazole p.f. 149-149,5°, λ max. (EtOH) 285 nm, ϵ 30 500.

Analyse : $C_{10}H_7BrN_2O$.

Calculé (%) :

C : 47,8; H : 2,8; N : 11,2.

Trouvé (%) :

C : 47,5; H : 2,8; N : 11,2.

Exemple 29. — 3 - trans - p - Cyanostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 3,35 g de nitrite de sodium, dans 8,9 ml d'eau, à 0-5°, en 25 minutes, à une suspension agitée de 8,63 g de 3-trans-p-aminostyryl-1,2,4-oxadiazole dans 69 ml d'acide chlorhydrique 2N. Au bout d'encre 38 minutes, on détruit l'excès d'acide nitreux par l'urée. On dissout 4,53 g de cyanure cuivreux dans une solution de cyanure de potassium (10,20 g) dans 31 ml d'eau, et on agite à 60° tout en ajoutant la solution de sel de diazonium (également à 60°), en 30 minutes. On agite le mélange à 70-80° pendant 25 minutes, on le refroidit et on le filtre. On lave le solide à l'eau jusqu'à ce que les lavages soient exempts d'ion cyanure (essai à l'aide d' $AgNO_3$), et on sèche à poids constant avant d'extraire par le benzène bouillant (100 + 2 \times 50 ml). On réunit les extraits, on les traite par du carbone de carbonisation et on les filtre, on chasse le benzène sous pression réduite et on obtient un solide orangé (4,4 g). On dissout ce solide dans 250 ml d'éthanol, on filtre la solution, on évapore le filtrat, et on obtient le nitrile brut (4,35 g, 48 %), p.f. environ 175°. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 3,31 g (37 %) de 3-trans-p-cyanostyryl-1,2,4-oxadiazole, p.f. 179-181° (décomp.) Sublimé à 130°/0,5 mm il a un p.f. de 182-183°, λ max. (EtOH) 287-288 nm, (ϵ 36 000).

Analyse : $C_{11}H_7N_3O$.

Calculé (%) :

C : 67,0; H : 3,6; N : 21,3.

Trouvé (%) :

C : 66,65; H : 3,6; N : 21,4.

Exemple 30. — 3 - trans - p - Hydroxystyryl-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 2,8 g de nitrite de sodium, dans 12 ml d'eau, en 45 minutes, en agitant, à 0°, à 6,54 g de 3 - trans - p - aminostyryl - 1,2,4 - oxadiazole dans 154 ml d'acide acétique cristallisable et 70 ml d'acide sulfurique 2N. Au bout d'encore une heure, on ajoute de l'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux, puis 1,75 g de sulfate cuivrique pentahydraté. On ajoute 20 ml d'acide sulfurique 2N, on chauffe la solution à 52-54° pendant 16 heures, et on l'abandonne à 25° pendant 24 heures. On extrait la solution successivement par 250 ml de chloroforme et 250 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits à l'aide d'une solution saturée de carbonate acide de sodium et à l'eau. On neutralise la solution acide à l'aide de carbonate acide de sodium, on l'extrait par 300 ml d'acétate d'éthyle qu'on lave à l'eau et qu'on réunit aux autres extraits. Une fois réunis, on sèche les extraits et on les évapore à sec, sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice (600 g). Par élution à l'aide d'un système acétate d'éthyle-benzène (1-3) on obtient le composé hydroxylique (0,64 g, 9,4 %) ainsi qu'un mélange brut (3,2 g, 47 %). On rechromatographie ce mélange sur gel de silice (600 g) et on l'élue à l'aide d'un système acétate d'éthyle-benzène (1-9) et on obtient 1,71 g de 3-trans-p-hydroxystyryl - 1,2,4 - oxadiazole, p.f. 128-129°, λ max. (EtOH) 226, 296 nm, ϵ 12 800, 23 500.

Analyse : $C_{10}H_8N_2O_2$.

Calculé (%) :

C : 63,8; H : 4,3; N : 14,9.

Trouvé (%) :

C : 64,0; H : 4,45; N : 14,8.

Exemple 31. — 3 - trans - p - Iodostyryl - 1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 2,224 g de nitrite de sodium, dans 6 ml d'eau, en 30 minutes, en agitant, à 0°, à 5,2 g de 3 - trans - p - amino styryl - 1,2,4 - oxadiazole dans 122 ml d'acide acétique cristallisable et 56 ml d'acide sulfurique 2N. Au bout d'encore 1,5 heure, on ajoute de l'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux. On dilue la solution avec 20 ml d'eau, et on l'ajoute en 20 minutes, en agitant, à un mélange d'iodure de potassium (48,4 g) et d'iode (27 g) dans de l'eau (110 ml) et du chloroforme (335 ml). On continue à agiter pendant encore 1,3 heure, puis on sépare les couches, on extrait la couche aqueuse par le chloroforme (2 \times 100 ml), on réunit les solutions chloroformiques et on les lave à l'aide d'une solution (100 ml) saturée de métabisulfite de sodium, d'une solution (100 ml) saturée de car-

bonate acide de sodium, puis à l'eau. On élimine le chloroforme sous vide, on dissout le résidu dans 50 ml de méthanol et on filtre la solution. On chasse le méthanol sous pression réduite, et on traite le résidu par du carbone de carbonisation dans du chloroforme. On filtre la solution et on la concentre à environ 20 ml. Il se forme un dépôt de cristaux de 3 - trans - p - iodostyryl - 1,2,4 - oxadiazole (3,03 g, 37 %), p.f. 170-171°, λ max. (EtOH) 290 nm, ϵ 32 950.

Analyse : $C_{10}H_7IN_2O$.

Calculé (%) :

C : 40,3; H : 2,4; N : 9,4.

Trouvé (%) :

C : 40,5; H : 2,6; N : 9,2.

Exemple 32. — 3-trans-p-thiocyanatostyryl-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 1,6 g de nitrite de sodium, dans 6 ml d'eau, en quarante minutes, en agitant, à 0°, à 3,74 g de 3-trans-p-aminostyryl-1,2,4-oxadiazole dans 120 ml d'acide acétique cristallisable et 40 ml d'acide sulfurique 2N. Au bout d'encore 1,9 heure, on détruit l'excès d'acide nitreux à l'aide d'urée. On ajoute cette solution, à 0°, en trente minutes, à une solution agitée de thiocyanate de potassium (60 g) et de thiocyanate cuivreux (6 g) dans de l'eau (20 ml). On agite le mélange pendant une heure, à 0-5°, et on l'abandonne pendant une nuit pour qu'il atteigne la température ambiante. On traite la solution par du carbonate acide de sodium afin d'amener son pH à 7-8 avant d'extraire par le chloroforme (3 \times 400 ml). On lave l'extrait à l'aide d'une solution saturée de carbonate acide de sodium, à l'eau, puis on sèche. On élimine le chloroforme sous vide, on recristallise le résidu dans l'éthanol aqueux, et on obtient 2,7 g (59 %) de 3-trans-p-thiocyanatostyryl-1,2,4-oxadiazole, p. f. 135°, λ max. (EtOH) 286 nm, ϵ 32 850.

Analyse : $C_{11}H_7N_3OS$.

Calculé (%) :

C : 57,6; H : 3,1; N : 18,3.

Trouvé (%) :

C : 57,8; H : 3,3; N : 18,1.

Exemple 33. — a. 3-(1,2-dibromo-2-p-chlorophényl-éthyl)-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute lentement à température ambiante, 0,5 ml de brome dans 25 ml de chloroforme, en agitant, à une solution de 500 mg de 3-trans-p-chlorostyryl-1,2,4-oxadiazole dans 25 ml de chloroforme. Au bout de deux heures, on lave la solution à l'aide d'une solution aqueuse de bisulfite de sodium, puis à l'aide d'une solution de carbonate de sodium 2N, et enfin à l'eau. On élimine le chloroforme, on recristallise le résidu dans le méthanol aqueux, et on obtient, sous forme de fines aiguilles, 818 mg (92 %) de 3-(1,2-dibromo-2-p-chlorophényl-éthyl)-1,2,4-oxadiazole, p. f. 141-142°, λ max. (EtOH) 268 nm, ϵ 12 760.

Analyse : $C_{10}H_7Br_2ClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 32,8; H : 1,9; N : 7,65; Br + Cl : 53,3.

Trouvé (%) :

C : 32,9; H : 2,1; N : 7,6; Br + Cl : 53,4.

b. 3-(α - ou β -bromo-p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole.

On dissout 350 mg de 3-(1,2-dibromo-2-p-chlorophényléthyl)-1,2,4-oxadiazole dans 20 ml d'éther sec, et on ajoute goutte à goutte, en agitant, une solution de 210 mg de 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène dans 10 ml d'éther sec. Un précipité se forme immédiatement. On verse le mélange sur 10 ml d'acide sulfurique 2N. On sépare la couche éthérée, on la lave à l'eau et on la sèche (N_2SO_4). On élimine l'éther sous vide, et il reste 245 mg (90 %) de produit incolore, à bas point de fusion, qu'on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 150 mg (55 %) de cristaux incolores de 3-(α - ou β -bromo-p-chloro-styryl)-1,2,4-oxadiazoles, p. f. 98-100°, λ max. (EtOH) 268 nm, ϵ 12 760.

Analyse : $C_{10}H_6BrClN_2O$.

Calculé (%) :

C : 42,1; H : 2,1; N : 9,8; Br + Cl : 40,4.

Trouvé (%) :

C : 42,1; H : 2,2; N : 9,5; Br + Cl : 40,1.

Exemple 34. — 3-trans-p-méthylsulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 0,84 ml d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène (à 29 % poids/volume), en dix minutes, en agitant, à 10°, à 2,18 g de 3-trans-p-méthylthiostyryl-1,2,4-oxadiazole dans 20 ml d'acide acétique cristallisable et 20 ml d'anhydride acétique. On laisse le mélange venir à température ambiante en quatre heures, puis on ajoute encore 0,1 ml de solution de peroxyde d'hydrogène. On abandonne le mélange pendant une nuit, puis on le verse lentement sur 300 ml d'eau, et on évapore tout le solvant sous pression réduite, obtenant ainsi 2,22 g (95 %) de 3-trans-p-méthylsulfinylstyryl-1,2,4-oxadiazole, p. f. 146-147°, λ max. (EtOH) 287 nm, ϵ 28 800.

Analyse : $C_{11}H_{10}N_2O_2S$.

Calculé (%) :

C : 56,4; H : 4,3; N : 12,0.

Trouvé (%) :

C : 56,3; H : 4,7; N : 11,6.

Exemple 35. — 3-trans-p-méthylsulfonylstyryl-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 1,61 ml de solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène (à 29 % poids/volume), en agitant, à 1,42 g de 3-trans-p-méthylthiostyryl-1,2,4-oxadiazole dans 15 ml d'acide acétique cristallisable et 15 ml d'anhydride acétique. On conserve le mélange à 20°, pendant une heure, puis à 38° pendant quatre heures, avant évaporation du solvant et lavage du résidu à l'eau. On sèche le solvant, et il reste 1,6 g (98 %) de 3-trans-p-méthylsulfonyl-

styryl-1,2,4-oxadiazole, p. f. 194-196°, λ max. (EtOH) 274 inflexion, 283,5 nm, ϵ 25 500, 26 740.

Analyse : $C_{11}H_{10}N_2O_3S$.

Calculé (%) :

C : 52,8; H : 4,0; N : 11,2.

Trouvé (%) :

C : 52,5; H : 4,1; N : 10,9.

Exemple 36. — 3-trans-p-chlorostyryl-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute 0,94 ml de chlorure de phosphoryle, dissous dans 5 ml d'éther anhydre, à une solution de 0,77 ml de diméthylformamide dans 5 ml d'éther anhydre, et on laisse reposer jusqu'à ce qu'une huile incolore se soit séparée. On décante l'éther, et on lave l'huile, par décantation, à l'éther anhydre. On dissout l'huile dans 10 ml de tétrahydrofurane, on refroidit à 0°, et on ajoute une solution de 0,98 g de p-chlorocinnamamidoxime monohydratée dans 10 ml de tétrahydrofurane, à 0°. Au bout d'une heure on verse la solution sur 250 ml d'eau, on recueille le précipité solide (0,67 g), on le cristallise dans 10 ml de méthanol, et on obtient 0,51 g (54,1 %) de 3-trans-p-chlorostyryl-1,2,4-oxadiazole, p. f. 129°.

Exemple 37. — 3-trans-p-chlorostyryl-1,2,4-oxadiazole.

On chauffe 1,08 g (5 mmole) de p-chlorocinnamamidoxime monohydratée au reflux, dans du chloroforme, et on sépare l'eau par azéotropie. On élimine le chloroforme sous pression réduite, et on ajoute 225 mg (5 mmole) de formamide anhydre. On chauffe le mélange sur un bain d'huile, à 170-175°, pendant dix minutes. On chromatographie l'huile foncée résiduelle dans du benzène, sur silice, et on obtient 201 mg (19 %) de 3-trans-p-chlorostyryl-1,2,4-oxadiazole brut, p. f. 130-135°. Par recristallisation dans le méthanol, on obtient le 3-trans-p-chlorostyryl-1,2,4-oxadiazole pur, p. f. et p. f. en mélange 134-135°, identique (spectre infrarouge et chromatographie en couche mince) au composé précédemment décrit.

Exemple 38. — 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole.

a. On neutralise 1,95 g de chlorhydrate de phénylpropiolamidoxime (J. Lopex et J. Barrans, *Compt. rend.*, 1966, 263 C, 557), dans 50 ml d'eau, à 0°, à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 5N. On extrait l'amidoxime par l'éther, on sèche la solution éthérée ($MgSO_4$) et on l'évapore, et il reste l'amidoxime brute. On chauffe celle-ci au reflux pendant une heure avec de l'orthoformiate d'éthyle (25 ml) contenant deux gouttes d'éthérate de trifluorure de bore. On élimine l'orthoformiate d'éthyle sous pression réduite, on chromatographie le résidu dans du benzène contenant 2 % d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 0,600 g (36,5 %) de 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole, p. f. 64-65°, λ max. (EtOH) 261 (ϵ 21 250), 275 nm, (ϵ 17 600), τ (CDCl₃) 1,22 (CH), 2,2-2,8 (aromatique).

Analyse : $C_{10}H_6N_2O$.

Calculé (%) :

C : 70,6; H : 3,55; N : 16,5.

Trouvé (%) :

C : 70,6; H : 3,8; N : 16,3.

b. On traite 8,12 g de phénylpropiolamidoxime, dans 150 ml d'éther sec, à -78° , par 35 ml de triéthylamine, puis on secoue tout en ajoutant environ 10 ml de fluorure de formyle (G. A. Olah et S. J. Kuhn, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2380). Un solide incolore se sépare rapidement. On laisse le mélange s'échauffer jusqu'à la température ambiante, puis on ajoute de l'eau. On secoue le mélange et on sépare l'éther. On extrait la couche aqueuse par l'éther, on réunit les extraits étherés, on les lave à l'aide d'une solution de carbonate acide de sodium, on sèche ($MgSO_4$) et on évapore, ce qui laisse 9,01 g (94,4 %) de cristaux incolores d'O-formylpropiolamidoxime. On chauffe une partie de ce produit (8,55 g) au reflux dans 300 ml d'éthanol sec, pendant trois heures, on laisse la solution reposer pendant une nuit, puis on l'évapore à sec, obtenant ainsi 7,74 g de résidu huileux. On le chromatographie sur silice dans du benzène contenant 25 % d'acétate d'éthyle, et on obtient 4,57 g (59 %) de 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole, p. f. $65-66^\circ$, que la chromatographie en couche mince et l'analyse infrarouge montrent être identique au produit décrit ci-dessus.

Exemple 39. — 3-p-nitrophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole.

On ajoute fortement 2,0 ml d'acide nitrique fumant incolore fraîchement distillé (d : 1,5; éb. : $86-87^\circ$), à une température comprise entre -30 et -35° , et on ajoute 60 mg de 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole par petites portions à la fois, en dix minutes. On agite le mélange à moins de -30° pendant encore quinze minutes, puis on le verse sur environ 40 g de glace pilée.

On lave à l'eau et sèche le solide presque incolore qui se sépare, et on obtient 70,3 mg de résidu. On sépare la totalité de ce résidu par chromatographie, sur plaque de silice épaisse, en le faisant passer 9 fois dans du benzène contenant 20 % de pétrole léger (éb. : $60-80^\circ$). Les spectroscopies infrarouge et de résonance magnétique nucléaire indiquent que le constituant passant le plus rapidement (46 mg, 61 %, p. f. $170-175^\circ$) est le 3-p-nitrophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole. Le constituant passant le plus lentement (22 mg, 29 %, p. f. $95-102^\circ$) se révèle, de façon similaire être le 3-o-nitrophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole, λ max. (EtOH) 236 (ϵ 17 800), 246 (ϵ 19 200), 264 nm (ϵ 10 500), τ ($CDCl_3$) 1,11 (CH), 1,75 (1H, aromatique), 2,0-2,5 (4 H, aromatique).

On mélange, à une température inférieure à 10° , 8 ml d'acide nitrique fumant (d : 1,5) et 8 ml d'anhydride acétique. On refroidit le mélange à

-35° et on l'agite tout en ajoutant 1,15 g de 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole, par petites portions à la fois, en vingt minutes, à une température de -30° à -35° . On laisse le mélange atteindre la température ambiante, en trente minutes, puis on le verse sur de la glace et de l'eau (80 ml). On répète la réaction à la même échelle encore trois fois, et on réunit les suspensions aqueuses. On sépare le solide, par filtration, on le lave à l'eau, on le sèche, et il reste 5,38 g (92 %) de solide blanc sale que la chromatographie en couche mince révèle être un mélange de 3-o-nitro- et 3-p-nitrophényléthynyl-1,2,4-oxadiazoles. Par recristallisation de 5,33 g de ce mélange dans 155 ml d'éthanol, en refroidissant lentement, on obtient de longues aiguilles qu'on lave à l'éthanol (15 ml au total), et il reste ainsi 2,925 g (50,5 %) de 3-p-nitrophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole, p. f. $175-177^\circ$, λ max. (EtOH) 284 nm, (ϵ 22 400), τ 1,10 (CH), 1,68 (2H, doublets, J = 8,5; aromatique), 2,17 (2H, doublets, J = 8,5, aromatique).

Analyse : $C_{10}H_5N_3O_3$.

Calculé (%) :

C : 55,8; H : 2,3; N : 19,6.

Trouvé (%) :

C : 55,9; H : 2,6; N : 19,5.

Ce composé est exempt de 3-o-nitrophényl-1,2,4-oxadiazole (chromatographie en couche mince et spectroscopie infrarouge et de résonance magnétique nucléaire).

Exemple 40. — 3-p-aminophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole.

On agite 2,91 g de 3-nitrophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole dans 255 ml d'acétone, et on traite goutte à goutte par une solution à 15 % (poids/volume) de chlorure titaneux (100 ml), en vingt-deux minutes, à moins de 10° . Au bout d'environ dix minutes, on filtre la solution, puis on sépare l'acétone et environ 12 ml d'eau, sous pression réduite. On réfrigère le mélange pendant une heure, puis on le filtre, et on lave le chlorhydrate à l'aide d'acide chlorhydrique N (3 ml) glacé, et on sèche. On dissout le chlorhydrate (3,22 g) dans 120 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N, et on ajoute du carbonate acide de sodium solide à la solution, en agitant, jusqu'à ce que le pH ait une valeur de 7. On lave à l'eau et sèche le solide qui se sépare, ce qui laisse l'amine (2,17 g, 87 %) légèrement impure, p. f. environ 120° . Par recristallisation d'un échantillon dans un mélange benzène-pétrole léger on obtient l'amine sous forme d'aiguilles jaune pâle, p. f. $122-123^\circ$, λ max. (EtOH) 315 nm, (ϵ 23 400).

Analyse : $C_{10}H_7N_3O$.

Calculé (%) :

C : 64,9; H : 3,8; N : 22,7.

Trouvé (%) :

C : 65,7; H : 3,9; N : 22,0.

Exemple 41. — 3-p-chlorophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole.

On dissout 2,153 g de 3-p-aminophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole dans 17,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et 17,5 ml d'eau, on agite la solution à 0°. On ajoute goutte à goutte 830 mg de nitrite de sodium, en dix-sept minutes. On agite, à température ambiante, une solution de 1,5 g de chlorure cuivreux dans 6 ml d'acide chlorhydrique 10N, et on ajoute la solution froide de diazonium. Il y a immédiatement dégagement d'azote, et on agite le mélange pendant trente minutes, puis on le chauffe jusqu'à 55°. Il ne se dégage plus d'azote. On extrait la suspension, plusieurs fois, par le chloroforme (volume total 250 ml). On lave la solution chloroformique à l'eau, puis à l'aide d'une solution de carbonate acide de sodium, on sèche (MgSO_4), on évapore à sec, et il reste le composé chloro brut (1,81 g, 76 %). On l'extrait par le benzène, on fait bouillir l'extrait avec du charbon de carbonisation et on le filtre. On évapore le filtrat jaune pâle, et on obtient les composés chloro (1,321 g, 56 %), p. f. 116-118°. Un échantillon recristallisé dans le pétrole léger (éb. : 80-100°) donne le 3-p-chlorophényléthynyl-1,2,4-oxadiazole sous forme de fines aiguilles incolores, p. f. 120,5-121,5°, λ max. (EtOH) 258 (ϵ 26 000), 286 nm (ϵ 20 700).

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$.

C : 58,6; H : 2,7; Cl : 17,3; N : 13,65.

Trouvé (%) :

C : 58,9; H : 2,7; Cl : 17,2; N : 13,7.

Les préparations suivantes sont données à titre d'illustration de la préparation de composés inconnus utilisés comme substances de départ ou comme intermédiaires utilisés dans les exemples précédents.

On effectue les préparations 1 à 9 d'une manière similaire à celle décrite à l'exemple 2a.

Préparation 1. — m-chlorocinnamamidoxime.

Rendement 38,5 %. On ne peut cristalliser l'amidoxime libre. Le chlorhydrate, obtenu avec un rendement de 24 %, présente : p. f. 195-197°, λ max. (EtOH) 277 nm, ϵ 20 850.

Préparation 2. — o-chlorocinnamamidoxime.

Rendement 55 %, p. f. 113-115°, λ max. (EtOH) 270 nm, ϵ 14 730.

Préparation 3. — p-fluorocinnamamidoxime.

Rendement 75 %, p. f. 118-120°, λ max. (EtOH) 269 nm, ϵ 18 440.

Préparation 4. — p-bromocinnamamidoxime.

Rendement 58 %, p. f. 130-131° (méthanol aqueux), λ max. (EtOH) 277 nm, ϵ 20 400.

Préparation 5. — p-trifluorométhylcinnamamidoxime.

Rendement 69 %, p. f. 133°, λ max. (EtOH) 261, 300 nm, ϵ 16 100, 14 000.

Préparation 6. — p-méthylcinnamamidoxime.

Rendement 53 %, p. f. 136-139°, λ max. (EtOH) 282 nm, ϵ 17 970.

Préparation 7. — p-méthoxycinnamamidoxime.

Rendement 48,5 %, p. f. 165-167°, λ max. (EtOH) 290 nm, ϵ 26 100.

Préparation 8. — p-chloro- α -méthylcinnamamidoxime.

Rendement 75 %, p. f. 130-131°, λ max. (EtOH) 266 nm, ϵ 18 270.

Préparation 9. — p-méthylthiocinnamamidoxime.

Rendement 57 %, p. f. 135-141°, λ max. 230, 311 nm, ϵ 12 700, 27 500.

Préparation 10. — m-chlorocinnamonitrile.

On mélange 1,39 g de m-chlorocinnamamide avec 0,72 g de métabisulfite de sodium et 3 ml de chlorure de phosphoryle. On chauffe le mélange, sur bain de vapeur, pendant 2,5 heures et on élimine le chlorure de phosphoryle sous pression réduite. On lave bien le résidu, à l'eau, et il reste 0,744 g (59,5 %) de m-chlorocinnamonitrile légèrement impur. Par recristallisation dans l'acétone aqueuse on obtient le m-chloro-cinnamonitrile, p. f. 56-57°, λ max. (EtOH) 226, 270 nm, ϵ 19 000, 22 500.

Préparation 11. — p-fluorocinnamonitrile.

On chauffe 9,0 g de p-fluorocinnamaldéhyde au reflux, pendant une heure, dans de l'acide formique à 98 % contenant du formiate de sodium (10 g) et du chlorhydrate d'hydroxylamine (7 g). On refroidit la solution et on la verse sur 275 ml d'eau, obtenant ainsi un solide. On le lave bien à l'eau, et on obtient 6,21 g (70 %) de p-fluorocinnamonitrile, p. f. 64-65°, λ max. (EtOH) 271 nm, ϵ 22 500.

Préparation 12. — p-chloro- α -méthylcinnamonitrile.

Selon le mode opératoire décrit à la Préparation 11, on prépare ce composé avec un rendement de 88 %, p. f. 54-58°, λ max. (EtOH) 270 nm, ϵ 22 600.

Préparation 13. — 2-chloro-3-p-méthylthiophénylpropionitrile.

On ajoute 10 g de p-aminothioanisole à 20,5 ml d'acide chlorhydrique concentré et 12 ml d'eau. On agite le mélange à 0-5°, et on ajoute 5,04 g de nitrite de sodium dans 29 ml d'eau, en une heure. Après avoir maintenu la solution à 0° pendant 1,5 heure, on la filtre, et on ajoute le filtrat à 3,82 g d'acrylonitrile, 5 ml d'acétone et 24 g d'acétate de sodium. On agite le mélange à 5-10° et on ajoute, en deux heures, 3 g de chlorure cuivrique dihydraté dans 6 ml d'eau. On continue à agiter pendant une nuit, puis on élimine le solvant sous pression réduite, et on extrait l'huile sombre résiduelle par du chloroforme. On lave la solution chloroformique à l'aide de carbonate acide de sodium et à l'eau, on sèche (Na_2SO_4), et on évapore. On distille le résidu sous pression réduite, et on obtient 3,1 g (20 %) de 2-chloro-3-p-méthylthiophénylpropioni-

trile, éb. 140-165°/1 mm, p. f. 58-60°, λ max. (EtOH) 260, 327 nm, ϵ 15 300, 9 970.

Préparation 14. — 2-chloro-3-p-trifluorométhylphénylpropionitrile.

Selon le mode opératoire de la Préparation 13, on prépare ce composé avec un rendement de 57 %; il présente un point d'ébullition de 103-106°/1 mm, λ max. (EtOH) 263 nm, ϵ 650.

Préparation 15. — p-méthylthiocinnamonitrile.

On chauffe au reflux 2,978 g de 2-chloro-3-p-méthylthiophénylpropionitrile et 6 ml de triéthylamine sèche pendant 1,25 heure. On refroidit le mélange et on le verse sur 20 ml d'acide chlorhydrique 2N, en agitant, puis on sépare le solide par filtration, on le lave à l'eau, on le sèche et on obtient le nitrile (2,075 g, 86 %), p. f. 58-65°. Par recristallisation dans le méthanol aqueux on obtient le p-méthylthiocinnamonitrile, p. f. 79°, λ max. (EtOH) 237, 330 nm, ϵ 11 800, 28 500.

Préparation 16. — p-trifluorométhylcinnamonitrile.

Selon le mode opératoire de la Préparation 15, on prépare ce composé avec un rendement de 80 %; il a un p. f. de 97,5-98,5°, λ max. (EtOH) 266 nm, ϵ 25 600.

Préparation 17. — p-chloro- α -méthylcinnamaldéhyde.

On dissout 25 g de p-chlorobenzaldéhyde dans 100 ml d'éthanol sec, on ajoute 10 ml de propionaldéhyde, et on refroidit le mélange à 10°. On ajoute goutte à goutte à ce mélange, en agitant, une solution de 2 g d'hydroxyde de potassium dans 2 ml d'eau. Puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant trois heures. On ajoute encore 5 ml de propionaldéhyde et on agite le mélange pendant encore une heure. On neutralise la solution brun-orangé à pH 7, à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 2N, on filtre, on évapore à sec sous vide. On distille le résidu sous haut vide, et on obtient 16,5 g (51 %) de p-chloro- α -méthylcinnamaldéhyde, éb. 120-125°/0,8 mm, λ max. (EtOH) 281 nm, ϵ 10 270.

Préparation 18. — p-fluorocinnamaldéhyde.

On prépare ce composé suivant le mode opératoire de la Préparation 17, à partir de p-fluorobenzaldéhyde et d'acétaldéhyde. Rendement 47 %, éb. 80-95°/2 mm, λ max. (EtOH) 220, 235 nm, ϵ 10 500, 23 400.

Préparation 19. — m-chlorocinnamamide.

On chauffe 5 g d'acide m-chlorocinnamique avec 10 g de pentachlorure de phosphore et 13 ml de chlorure de phosphoryle, pendant deux heures, sur bain de vapeur. Puis on élimine le chlorure de phosphoryle sous pression réduite, et on ajoute le résidu, dans 100 ml de benzène, en agitant, à une solution d'ammoniaque (d : 0,88, 150 ml) à moins de 15°, et on obtient l'amide brut (3,1 g, 62 %). Par recristallisation dans l'acétone aqueuse on

obtient le m-chlorocinnamamide, p. f. 180°, λ max. (EtOH) 268 nm, ϵ 19 850.

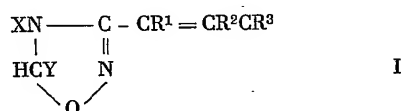
Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux modes de mise en œuvre décrits qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemples.

RÉSUMÉ

L'invention a principalement pour objets :

I. A titre de produits industriels nouveaux, des dérivés d'oxadiazole remarquables notamment par les caractéristiques suivantes considérées séparément ou en combinaisons :

1° Ce sont des composés de formule :



dans laquelle R¹ et R², qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, ou R¹ et R² forment, avec les atomes de carbone auxquels ils sont fixés, une liaison carbone-carbone, R³ représente un groupe aryle, oxadiazolyyle, oxadiazolinyle ou thiényyle qui peuvent chacun être substitué, et les symboles X et Y soit représentent tous deux des atomes d'hydrogène soit forment ensemble une liaison azote-carbone;

2° R¹ ou R² représente un atome d'halogène, et l'autre groupe R¹ ou R² représente un atome d'hydrogène;

3° L'atome d'halogène est un atome de brome;

4° R¹ représente un groupe alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone et R² représente un atome d'hydrogène;

5° R¹ représente un groupe méthyle;

6° R² représente un groupe alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone et R¹ représente un atome d'hydrogène;

7° R² représente un groupe méthyle;

8° Le groupe R³ représente un groupe phényle ou phényle substitué;

9° Ledit groupe phényle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou substituants cyano, nitro, amino, alcoyle, hydroxy, alcoxy, trifluorométhyle, azido, alcoylthio ou alcoylsulfinyle;

10° Ledit groupe phényle est substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, de chlore, de brome, d'iode, ou substituants méthyle, méthoxy, méthylthio ou méthylsulfinyle;

11° Le groupe oxadiazolyyle est un groupe 1,2,4-oxadiazol-3-yle;

12° Les groupes R¹ et R² sont en position trans l'un par rapport à l'autre;

13° Ledit composé est singulièrement le 3-styryl-1,2,4-oxadiazole;

14° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

15° Ledit composé est singulièrement le 4,5-dihydro-3-(p-chlorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

16° Ledit composé est singulièrement le 1,2-bis-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)éthylène;

17° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-cyanostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

18° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-bromostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

19° Ledit composé est singulièrement le 4,5-dihydro-3-(p-bromostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

20° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-fluorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

21° Ledit composé est singulièrement le 4,5-dihydro-3-(p-fluorostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

22° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-azidostyryl)-1,2,4-oxadiazole;

23° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-méthylsulfinylstyryl)-1,2,4-oxadiazole;

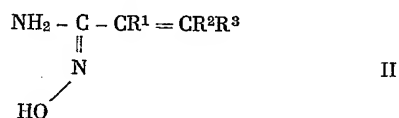
24° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-trifluorométhylstyryl)-1,2,4-oxadiazole;

25° Ledit composé est singulièrement le 3-phényléthynyl-1,2,4-oxadiazole;

26° Ledit composé est singulièrement le 3-(p-chlorophényléthynyl)-1,2,4-oxadiazole.

II. Un procédé de préparation de composés tels que définis sous I, ledit procédé étant remarquable notamment par les caractéristiques suivantes considérées séparément ou en combinaisons :

1° On fait réagir un composé de formule :



(dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 ont les significations définies sous I) avec un agent de formylation ou du formaldéhyde ou un polymère de formaldéhyde, obtenant ainsi un composé de formule I;

2° L'agent de formylation est un orthoformiate d'alcoyle, un formiate d'alcoyle, l'acide formique, le formamide, un anhydride mixte d'acide formique, un halogénure de formyle ou le complexe formé à partir de formamide et d'oxychlorure de phosphore;

3° L'agent de formylation est l'orthoformiate de triéthyle, l'orthoformiate de tripropyle, le formiate d'éthyle, l'anhydride mixte de l'acide formique et de l'acide acétique, ou le fluorure de formyle;

4° On effectue la réaction en présence d'un solvant;

5° L'agent de formylation est le formaldéhyde ou un de ses polymères, et ledit solvant est l'eau, un alcool inférieur ou le dioxane;

6° On effectue la réaction en présence de toluène, de xylène ou de dioxane comme solvant;

7° Ledit polymère de formaldéhyde est le para-formaldéhyde;

8° On effectue la réaction à température élevée;

9° L'agent de formylation est le formaldéhyde ou un de ses polymères et ladite température élevée est comprise entre 50 et 150 °C;

10° On effectue la réaction à une température de 60 à 200 °C;

11° On effectue la réaction en présence d'un acide minéral ou d'un acide de Lewis comme catalyseur;

12° Ledit acide est l'acide sulfurique;

13° L'acide de Lewis utilisé comme catalyseur est le trifluorure de bore, le chlorure stannique ou le chlorure d'aluminium;

14° R^3 est un groupe aminophényle, cyanophényle ou halophényle, et on réduit un composé de formule I (dans lequel R^1 et R^2 sont tels que définis sous I et R^3 représente un groupe nitrophényle) en un groupe aminophényle et, si on le désire, on diazote ce dernier, et on soumet le groupe diazonium résultant à une réaction de Sandmeyer, afin d'obtenir un groupe cyanophényle ou halophényle;

15° X et Y représentent une liaison azote-carbone, et on oxyde un composé de formule I (dans lequel X et Y représentent des atomes d'hydrogène);

16° On effectue l'oxydation à l'aide de bioxyde de manganèse, de permanganate de potassium ou de sodium, de nitrite de sodium, de chlorure ferrique, de charbon palladié et d'air, ou de chloranile comme agent oxydant;

17° Dans le mode de mise en œuvre suivant 15°, la réaction est effectuée dans un solvant;

18° Le solvant est le méthanol, le chloroforme ou l'acétate d'éthyle;

19° Dans le mode de mise en œuvre suivant 15°, on effectue la réaction à une température de 0 à 100 °C;

20° R^1 et R^2 sont en position cis l'un par rapport à l'autre et on soumet un composé de formule I tel que défini sous I, dans lequel les groupes R^1 et R^2 sont en position trans l'un par rapport à l'autre, à une photoisomérisation;

21° R^3 est un groupe méthylsulfinylphényle ou méthylsulfonylphényle, et on oxyde un composé de formule I, dans lequel R^3 est un groupe méthylthiophényle;

22° Selon le mode de mise en œuvre suivant 20°, on effectue l'oxydation à l'aide de peroxyde d'hydrogène aqueux.

Société dite : GLAXO LABORATORIES LIMITED

Par procuration :

Cabinet LAVOIX